

# Geny i genetyka — nowe dylematy

Genes and genetics — new dilemmas

Od połowy ubiegłego stulecia jesteśmy świadkami burzliwego rozwoju biologii molekularnej, zwłaszcza w odniesieniu do pojęcia genu, roli genów w podstawowych funkcjach komórki, w procesach dziedziczenia, funkcji genów w embriogenezie i ewolucji.

Mówi się o „nowej erze” w biologii. Nauki biomedyczne są obszarem, w którym triumfalny pochód „molekularnej genetyki” zaznaczył głębokie piętno i często doprowadzał do genocentrycznego pojmowania zjawisk życiowych, zrodził nadzieje na poznanie przyczyn chorób i nowe możliwości ich leczenia. Poza tym, rozwój wielu nowych metod (inżynieria genetyczna, inżynieria komórkowa), produkcja zwierząt transgenicznych i sukcesy w klonowaniu zwierząt wyprzedziły rozwój myśli biologicznej i otworzyły przerażające perspektywy możliwości manipulowania i ingerowania w naturalne procesy ewolucji i reprodukcji gatunku ludzkiego. Możliwe stanie się ingerowanie w procesy życiowe, których sens nie zawsze jeszcze dobrze rozumiemy. Człowiek w swoich zamiarach wspiął się na szczyt arogancji i niekompetencji. Czy medycyna nie przyjmuje bezkrytycznie stanowiska, że geny i DNA są istotą życia, że geny determinują wszelkie przejawy życia od prostych reakcji enzymatycznych do kontroli rozwoju embrionalnego, kontroli chorób i wyższych funkcji intelektualnych?

## Czym jest gen?

W ostatnich 50 latach ugruntował się pogląd utożsamiający gen z DNA, a genetykę z reprodukcją i międzypokoleniową transmisją DNA. Przy czym gen po prostu rozumiany jest jako fragment DNA posiadający określoną sekwencję nukleotydów (deoksyrybonukleotydów) i określoną „anatomię”, które umożliwiają „przekazywanie” informacji (instrukcji) w celu uszeregowania aminokwasów w białku lub informację dla syntezy niektórych klas RNA (np. RNA rybosomalny, RNA transportujący). W wypadku wirusów typu RNA, genem nazywa się sekwencję nukleotydów (rybonukleotydów), która w pewnym okresie rozwoju wirusa w zakażonej komórce koduje uszeregowanie aminokwasów w białku. Dotychczas jeszcze dominuje pogląd, że istnieje prosta zależność — jeden gen: jeden informacyjny RNA: jedno białko: jedna

funkcja. Jak powiedział w kilka lat (1957 rok) po ustaleniu struktury DNA Francis Crick: „(...) odkryliśmy istotę życia — gen produkuje RNA, RNA robi białko, białko robi nas”. Jest to prosty i atrakcyjny pogląd na istotę życia. Tyle, że późniejsze odkrycia podważyły ten dogmat.

Stare poglądy na funkcję genu nosiły piętno deterministycznego patrzenia na geny. Sądono, że geny są ostatecznymi sprawcami i przyczyną określonego efektu w komórce (organizmie), przy czym zależność ta miałaby mieć charakter liniowy — określony efekt musi mieć jedną, określoną przyczynę. W rozważaniach nad istotą życia gen był tym ostatecznym elementem, który determinował wszystko, co dzieje się w komórce i w organizmie.

Do nadania genowi (fragmentowi DNA) dominującej pozycji w procesach życiowych przyczyniły się analityczne metody redukcjonistyczne. Ich założeniem była myśl, że procesy i rzeczy złożone można poznać tylko przez rozdzielenie rzeczy złożonych na elementarne części wchodzące i budujące układy wysoce złożone. W związku z tym funkcję trzeba było wyartykułować w strukturze, a tę rozłożyć na proste składowe. Wówczas sądono, że uda się dojść do istoty zjawiska. O ile metoda analizy redukcjonistycznej („redukcjonizm empiryczny”) jest i pozostanie użyteczna dla poznania elementów składowych złożonych systemów, o tyle synteza i próba poznania funkcji na podstawie znajomości elementów składowych systemu („redukcjonizm fundamentalny”) często jest zawodna i prowadzi na manowce myślowe. Istoty lotu odrzutowca nie można dedukować na podstawie znajomości listy dziesiątków tysięcy części składowych. Zdolności błon do osmozy nie można poznać jedynie na podstawie rozkładania błon na czynniki składowe. Lot odrzutowca nie jest wynikiem prostej sumy jego składowych części. Funkcja i zdolność do osmozy pojawia się jedynie na poziomie pewnej, wysokiej złożoności i określonej organizacji cząsteczek składowych błony. Podobnie, zjawisko nazwane życiem pojawia się na pewnym stopniu organizacji i wysokiej złożoności białek, DNA, RNA, jonów i bogatej plejady innych cząsteczek i struktur komórki. Atrybutów życia nie posiadają ani DNA (gen), ani RNA, ani białko itd. Właściwości życia przejawia dopiero tak złożony twór jakim jest komórka. Teza, że DNA (gen) rządzi życiem jest uproszczonym, jeśli nie prymitywnym pojmowaniem życia.

Ogląd genu jako elementarnej, stabilnej i niepodzielnej jednostki dziedziczności ulegał dramatycznej modyfikacji w miarę gromadzenia wiedzy o strukturze („anatomii”) i funkcjach genów. Geny (sekwencje DNA kodujące białko) nie są jednostkami niepodzielnymi, ani stabilnymi elementami dziedziczności. Przeciwnie, w organizmach wyższych większość genów występuje w postaci fragmentów (eksonów) rozrzuconych i zatopionych w morzu sekwencji niekodujących. Geny mogą się przemieszczać, mogą występować w postaci sekwencji na obu komplementarnych pasmach DNA, mogą występować w sekwencjach — wtrętach (intronach) rozdzielających sekwencje kodujące. Gen może posiadać dwa i więcej punktów startu lub punktów kończących proces transkrypcji.

W procesie rekombinacji somatycznych geny mogą być składane z wielu fragmentów DNA w „gen końcowy”. Przykładem są geny kodujące immunoglobuliny, receptory powierzchniowe limfocytów T i rodziny genów im podobnych, na przykład geny *Dscam* kodujące peptydy, które biorą udział w powstawaniu synaps i struktur neuronalnych. Potencjalny efekt takich rekombinacji jest zdumiewający: geny immunoglobulin mogą kodować wielką liczbę „swoistych” (zdolnych do reagowania na różne antygeny) białek odpornościowych, a gen *Dscam* może kodować ponad 38 tysięcy różnych, swoistych peptydów.

Oprócz sekwencji DNA kodujących cząsteczki białkowe, istnieją sekwencje kodujące jedynie pewne klasy RNA jako produkty końcowe (np. rybosomalny RNA, transportujący RNA), sekwencje sygnałne potrzebne na przykład dla procesów transkrypcji, sekwencje regulatorowe i inne. Przez kilka dziesiątków lat sądzono, że oprócz wymienionych wyżej sekwencji DNA, pozostałe, obejmujące ponad 95% całkowitego DNA w komórce wyższych zwierząt są ewolucyjnym śmieciem, niemającym żadnego znaczenia dla „genetycznego wyposażenia” organizmu (sekwencje powtarzające, pseudogeny, sekwencje mobilne, sekwencje — relikty zakażeń wirusowych itp.). Tymczasem w ostatnich latach odkryto, że jest to pogląd mylny. Okazało się, że „pozagenowe”, ewolucyjne „śmiecie” spełniają niezwykle ważne funkcje w regulacji czynności genów kodujących białko (tzw. genów strukturalnych), a nawet wpływają na organizację chromatyny i eliminują funkcje kodujące niektórych regionów DNA przez indukowanie heterochromatyzacji, czyli w uproszczeniu, powstawanie zbitej struktury chromatyny. Geny, które znajdują się w takich zbitych strukturach chromatynowych są fizycznie obecne, ale wyłączone z wszelkiej funkcji. („Śmiecie” w DNA trochę przypominają w archeologii śmietniki wygasłych siedzib ludzkich, na których archeolodzy znajdują nieocenione materialne resztki starych cywilizacji). Drobnocząsteczkowe „niekodujące” RNA (ncRNA) — transkrypty z pozagenowych sekwencji — wpływają na stabilność mRNA, jego przekształcania i lokalizację, głęboko interweniują w procesy trans-

krypcji i translacji, czyli działają na drodze gen-białko. Prowadzi to do głębokich odchyśleń, wydawało się prostej zależności, gen-białko. A zatem odkrycia te zmuszają do innego spojrzenia na, jak sądzono, prostą zależność genotyp-fenotyp. Gromadzona wiedza z tej dziedziny, nakazuje nieco ostrożniej pojmować gen jako pierwotnego sprawcę i przyczynę zjawisk życiowych, w tym także z rezerwą upatrywać w genach podłoża wszelkich chorób. Terminem „gen” objęto również obecnie takie sekwencje DNA, które kodują określone klasy ncRNA. W teoriach biologii termin „gen” obejmuje jeszcze szersze pojęcia, a nawet wykracza poza fizyczne struktury i wchodzi w pojęcia procesów i funkcji.

Cząsteczka DNA jest cząsteczką martwą. Jej stabilność, wierność replikacji, naprawa uszkodzeń w niej zachodzących, jak również ekspresja funkcji kodującej są niemożliwe bez udziału wielkiej plejady innych makrocząsteczek (białka, RNA), jonów, mikroelementów i warunków fizycznych stwarzanych przez wewnątrzkomórkowe, dynamiczne struktury, *organelle* i stałe komponenty strukturalne komórki. Żywa komórka posiada wprawdzie złożony mechanizm strzegący integralności DNA, jednak co interesujące, często poświęca tę integralność własnego DNA w celu realizacji głównej funkcji życia — swojej reprodukcji. Czy komórka nowotworowa nie realizuje również głównej swojej misji, zaniedbując inne funkcje w tym także „nienaruszalność” swojego genomu? Czy uszkodzenia genomu prowadzą do nowotworzenia, czy też w transformacji nowotworowej pchanej nieznaną siłą (parcie do reprodukcji), dochodzi do głębokiej deregulacji różnych funkcji, w tym także funkcji czuwających nad nienaruszalnością struktury DNA?

Epigenetyczne mechanizmy często są także niedoceniane lub zapomniane w dyskusjach dotyczących roli genów i genetyki w fizjologii i patologii organizmów. Zdarzenia epigenetyczne to są takie zmiany, które głęboko wpływają na funkcje genów, ale nie wynikają ze zmiany (mutacji) ciągu zapisu nukleotydów w kodujących fragmentach DNA (genach). Epigenetyczne oddziaływanie na funkcję genów obejmuje niezupełnie jeszcze poznane zmiany w strukturze chromatyny, które ułatwiają lub uniemożliwiają odczyt genów, metylacje DNA i inne. Modulacja struktury chromatyny jest zapewne znaczącym mechanizmem w procesie kontroli transkrypcji. Wyciszanie genów przez ich metylację (głównie cytozyny w dwunukleotydzie CpG) ma duże znaczenie zarówno w prawidłowych komórkach, jak i w stanach patologicznych oraz w procesie rozwoju zarodkowego. W rozwijającym się zarodku, niektóre matczyne kopie genów (allele) i niektóre ojcowskie kopie ulegają ekspresji na różnym poziomie. Allele „napiętnowane” grupami metylowymi (*genomic imprinting*) są wyciszone. Taka monoalleliczna ekspresja genów (albo allel od matki albo od ojca) zachodzi w rozwijającym się zarodku na odpowiednich stadiach rozwojowych i w odpowiednich tkankach.

Na proces metylacji DNA w rozwoju zarodka ma wpływ dieta matki i zawartość w niej takich substancji, które dostarczają jednoatomowych jednostek węgla (metionina, cholina) oraz substancji będących kofaktorami (kwas foliowy, witamina B<sub>12</sub>) dla reakcji metabolicznych, które w ostatecznym wyniku dostarczają grup metylo- wych dla różnych reakcji metylacji. Wspominam o tych procesach, ponieważ wskazują one na pozagenowe zdarzenia modyfikujące geny (ale nieindukujące mutacji), mające znaczenie między innymi dla powstawania zjawisk patologicznych. Poznanie tych współzależności między środowiskiem a genem będzie miało duże znaczenie dla rozwijania teorii ewolucji i poznawania przyczyn chorób (wymyślono już nawet nowy termin opisujący te zjawiska: *nutrigenomics*).

*Human Genome Project* (HGP) roztaczał wielkie nadzieje dla biologii, a zwłaszcza dla medycyny. Sądzono, że poznanie sekwencji nukleotydów w genomie człowieka (około 3,5 miliarda par nukleotydów) pozwoli poznać przyczyny wielu chorób, otworzy nowe możliwości skutecznego leczenia, a nawet umożliwi ingerencję w genetyczną sylwetkę człowieka w celu „polepszenia” cech potomstwa. Takie oczekiwania wynikały oczywiście z genocentrycznego pojmowania życia. Spodziewano się także znaleźć odpowiednio dużą liczbę genów u człowieka, stosownie do mniemania, że człowiek jest najwyżej zorganizowaną istotą żywą i że bogactwo jego cech musi iść w parze z ilością genów.

Tymczasem, jednym z najważniejszych osiągnięć programu HGP, okazał się — wbrew oczekiwaniom — fakt, że szacunkowa liczba genów u człowieka, jest tylko nieco wyższa niż u zwierząt. Człowiek bardzo różni się od myszy budową, wyglądem i funkcjami, zwłaszcza intelektem, ale liczba genów u tych gatunków jest zdumiewająco zbliżona: mysz — około 30 tysięcy, człowiek tylko kilka tysięcy więcej. Nie ma tu żadnej prostej proporcji między liczbą genów a złożonością biologiczną myszy i człowieka. Podobne wyglądają zależności między człowiekiem a szympansem. Teza, że różnice w wyższych funkcjach człowieka i szympansa polegają jedynie na różnicy w kilkudziesięciu genach mózgu u obu gatunków jest bardzo ryzykowna. Pogląd, że o „człowieczeństwie” człowieka decyduje tylko odrobina „innego” DNA u człowieka w porównaniu z szympansem, jest uproszczeniem. Stawiając taką tezę nie bierze się pod uwagę ani różnic w budowie mózgu u obu gatunków, ani procesu dziedzictwa kulturowego w procesie ewolucji, uwarunkowanego także środowiskiem. Problemu ewolucji i wygenerowania potomstwa bardziej przystosowanego (*fitness*) do środowiska również nie można wytłumaczyć jedynie pojawieniem się „korzystnych” mutacji genów w ewolucji.

Nieprawdziwe są także poglądy, że geny w prostej linii są odpowiedzialne za nasze zachowania, indeksy inteligencji, skłonności kryminalne, zdolności umysłowe, re-

ligijność, charakter narodowy, defekty psychiczne, itd. Głoszono nawet poglądy, że zjawiska socjalne, takie jak bezdomność i ubóstwo zależą także od „genów”! To nie są zjawiska zdeterminowane genetycznie i ukształtowane jedynie przez ewolucję genomu. Z ostatniego stulecia mamy dobre przykłady na to, do jakich wypaczeń i zbrodni prowadzą prymitywne teorie bazujące na przekonaniu, że cechy społeczeństw i narodów są zdeterminowane genetycznie, a zatem nie poddają się żadnym wpływom zewnętrznym, w związku z tym jako złe, muszą być eliminowane na poziomie osobniczym.

James Watson powiedział niegdyś w wywiadzie: „Myśleliśmy, że nasz los jest w naszych gwiazdach. Teraz wiemy, że nasz los jest w dużej mierze w naszych genach”. A tymczasem nadal nie bardzo wiemy czym jest gen, bo klasyczne utożsamianie genu z DNA nie wytrzymuje próby czasu. Gdybyśmy mieli objaśniać naszą nieogarniętą złożoność, misterium rozwoju embrionalnego, zachowania socjalne i wyższe funkcje intelektualne w kategoriach prostego determinizmu genetycznego, to z pewnością liczba kilkudziesięciu tysięcy genów byłaby niewystarczająca. Ale skąd mamy pewność, że nawet kilkaset tysięcy genów sprostaby realizacji tych złożoności morfologicznych i nieograniczonemu bogactwu funkcji naszego organizmu?

## Relacja genotyp–fenotyp

Wspomniałem wyżej, że stary dogmat (przechodzący zresztą różne formy w historii biologii) o prostej korelacji między genem (DNA), jego transkrypcją (informacyjny RNA) a białkiem jest nieprawdziwy. Korelacja ta nie ma formuły — 1:1:1. Nie ma zatem prostej korelacji w układzie: gen jako elementarna siła sprawcza–białko jako elementarny „wykonawca” („efektor”). I dalej: nie ma prostej korelacji między genotypem a fenotypem. Znacznie bogatszy i bardziej złożony jest nasz fenotyp (tj. w dużym uproszczeniu — nasze wyposażenie w różne białka) niż wyposażenie genetyczne. Skąd bierze się takie zjawisko?

Po pierwsze, już na poziomie genu (DNA) pojawia się możliwość odczytywania w różny sposób instrukcji dla kodowanego białka. Na przykład gen może być „odczytywany” od różnych punktów początkowych (startu). Jaki mechanizm je wybiera — nie wiemy. Po drugie, pierwotny transkrypt genu (pre-informacyjny RNA, pre-mRNA) jest złożony z fragmentów kodujących (eksonów) poro- dzielanych sekwencjami niekodującymi (intronami). W procesie formowania „ostatecznego” informacyjnego RNA (mRNA), czyli składania (*splicing*) mRNA z tego samego pierwotnego transkryptu są wybierane różne eksony i łączone w jeden łańcuch. Jeśli zwrócimy uwagę na fakt, że jeden gen (zatem i jego jeden pierwotny transkrypt) może zawierać nawet kilkadziesiąt fragmentów

kodujących, to liczba ostatecznych rodzajów cząsteczek informacyjnego RNA (mRNA) w wyniku bogatej kombinatoryki charakteryzującej proces składania (dobierania i eliminowania eksonów) gwałtownie rośnie. Inaczej — już na poziomie transkrypcji powstaje wiele różnych „instrukcji” dla syntezy białka. W efekcie, z instrukcji zawartej w jednym „genie” powstaje duża liczba różnych białek. Szacuje się, że kilkadziesiąt tysięcy genów człowieka (liczba ich nie jest i być może nie będzie precyzyjnie wyliczona) koduje kilkaset tysięcy różnych rodzajów białek. Po trzecie, uformułowane już „ostatecznie” — jakby się zdawało — cząsteczki mRNA, modyfikowane są jeszcze w bardzo szczególne sposoby. Jednym z nich jest „redagowanie” mRNA (*RNA editing*). Zjawisko to polega na podstawieniu w cząsteczce mRNA już gotowej do translacji, jednej zasady (zwykle uracylu [U]) w miejsce innej (zwykle cytozyny [C]). W zależności od sąsiedztwa nukleotydów, w którym nastąpiło takie podstawienie pojawia się nowy triplet kodujący inny aminokwas, a często nowy triplet „stop” — znak dla zatrzymania translacji, co powoduje skrócenie cząsteczki białkowej od końca karboksylowego. Wreszcie „ostatecznie” uformowana cząsteczka białka (ostatecznie uszeregowana kolejność aminokwasów) podlega jeszcze licznym i bogatym modyfikacjom chemicznym, co wpływa na jej przestrzenne (trójwymiarowe) ukształtowanie. Należy dodać, że struktura przestrzenna białka nie jest dana „raz na zawsze” i nie zależy bezwzględnie od sekwencji aminokwasów. Struktura ta podlega zmianom w zależności od międzycząsteczkowych oddziaływań (np. zjawisko allosterii) i od kontekstu, w jakim znajduje się cząsteczka w danej chwili. Zjawisko allosterii odnosi się nie tylko do białek enzymatycznych, spostrzegano je na przykład w czynnikach aktywujących geny.

Jak widać na stosunkowo krótkiej drodze gen-białko zachodzi wiele skomplikowanych procesów, w wyniku których pojawia się wielkie bogactwo białek. Ale to jeszcze nie koniec zdarzeń na szlaku genotyp-fenotyp. Większość białek wykazuje niezwykle interesującą cechę, którą nazywa się pleiotropią. Jedna i ta sama cząsteczka białkowa może wykazywać kilka lub więcej funkcji. Funkcjonalna pleiotropia zależy od oddziaływania cząsteczki białkowej z innymi cząsteczkami białkowymi, innymi makrocząsteczkami, jonami i mikrośrodowiskiem wewnątrz komórki, napływających sygnałów zewnętrznych i zapewne wielu jeszcze innych czynników, które, jak można przypuszczać, są i mają istotne znaczenie w formowaniu końcowej funkcji. Ogólnie można powiedzieć, że pleiotropia białka zależy od tego w jakim kontekście funkcjonuje dana cząsteczka białkowa.

Z powyższych rozważań wynika, że w żywym organizmie nie może być mowy o prostych zjawiskach uzależnionych jedynie wprost od genu (DNA). Prosta i na pierwszy rzut oka atrakcyjna koncepcja genetycznego determinizmu musi być nieustannie poddawana rewizji.

Na drodze pomiędzy genem a funkcją zachodzą nie- zwykłe złożone procesy. Na tę drogę niewątpliwie ma wpływ „stan” komórki i zewnętrzne (w stosunku do genu) środowisko modulujące w organizmie i jego komórkach sytuację kontekstową w jakiej odbywają się procesy przekazywania informacji i jej realizacji (w wielkim uproszczeniu) na poziomie białek.

Koncepcje „programu genetycznego” dla tak złożonego procesu jak rozwój embrionalny i zachowanie cech właściwych danemu gatunkowi są nieugruntowane i zapewne zrozumienie chociażby podstaw tych procesów będzie wymagało jeszcze wielu wysiłków badawczych. Trudny do zrozumienia jest pogląd, że „plan” czy też „program” rozwoju trójwymiarowego zarodka jest zapisany w postaci liniowej informacji na DNA. Zbudowano tu pomocne koncepcje „genu mistrza” czuwającego nad uruchamianiem genów w określonej kolejności. Zidentyfikowano sekwencje DNA (*homeobox*), które biorą udział w rozwoju owadów (w stadium larwalnym). Wiadomo, jak działają niektóre reakcje zwrotne w regulacji metabolizmu, ale „podejmowanie decyzji” o włączeniu lub wyłączeniu genów z rozwoju zapewne nie tkwi jedynie w samym zapisie nukleotydów DNA. Mimo tych postępów, wiedza o mechanizmach rozwoju jest mała.

W tym miejscu należy zwrócić uwagę jedynie na kilka faktów. Rozwój zarodka to nie tylko „dziedziczenie” (przeniesienie na potomka) matczynego i ojcowskiego zestawu chromosomów (w uproszczeniu DNA). Dziedziczy się nie tylko DNA chromosomalny. Dziedziczy się cząsteczki matczynego DNA mitochondrialnego i gotowy aparat do wytwarzania energii, błony komórkowe i uformowane dobrze zorganizowane systemy cytoplazmatyczne komórki jajowej matki, gotowe ośrodki syntezy białek i tysiące złożonych struktur gotowych do pełnienia i już pełniących określone funkcje. Bez cytoplazmy komórki jajowej matki nie ma mowy o żadnym rozpoczęciu życia zarodka. Świadczą o tym doświadczenia z klonowaniem — nie można zreprodukować (sklonować) nowego osobnika jedynie z diploidalnego jądra komórkowego dawcy, w którym jest przecież „pełna informacja genetyczna”. Cytoplazma komórki jajowej to nie tylko prosty inkubator dla DNA dawcy. Pozbawiona własnego jądra (enukleowana) komórka jajowa matki niesie w swojej cytoplazmie istotne informacje warunkujące odrębność gatunkową. Nie można uzyskać klonu owcy, pobierając diploidalne, somatyczne jądro komórkowe owcy i transplantować je na przykład do enukleowanej komórki jajowej krowy. Takie embriony giną zaraz po rozpoczęciu rozwoju. Choćbyśmy dysponowali pełnym zestawem genów z ich sekwencjami otaczającymi (pełną i nienaruszoną sekwencją DNA), a nawet „żywym” i nienaruszonym jądrem komórki somatycznej dinozaura, to nie mając żywego jaja dinozaura w żaden sposób nie moglibyśmy przywrócić do życia tego wymarłego gatunku.

## Geny i problemy medyczne

W medycynie często przyjmuje się pojmowanie genu w uproszczonym, „klasycznym” oglądzie jako ostatecznej siły sprawczej zjawisk życiowych. Stawia się znak równości między genem a DNA i między dziedzicznością a pionową transmisją (rodzice → potomstwo) „samopowielającego” DNA. Takie centralne uplasowanie genów (DNA) w biologii komórki i organizmu konsekwentnie rodzi przypuszczenie, że nawet choroby niedziedziczne są w jakiś sposób związane z naszą sylwetką genetyczną, co zatem stwarza nadzieje na nowe podejścia do terapii. Takie nadzieje wiązał Francis Collins z programem HGP, przystępując do wyścigu nad sekwencjonowaniem genomu człowieka. Sądzono, że w naukach biomedycznych zostaną odniesione wielkie korzyści związane z ustaleniem pełnej sekwencji genomu człowieka, że znajdzie się tam wytłumaczenie wielu chorób, w tym zostaną odkryte geny odpowiedzialne za powstawanie nowotworów. Ogólnie sądzono, że znajdzie się tam i zidentyfikuje wszelkie geny „odpowiedzialne za coś”. W tym przekonaniu na przykład w onkologii poszukiwano genu(ów) „dla” nowotworów o różnej lokalizacji narządowej. Uszkodzenia i strukturalne zmiany w genie miały tłumaczyć przyczyny każdej choroby. Taka inwazja genetyki utożsamianej z DNA do medycyny i tłumaczenie chorób i patologii człowieka kategoriami genetyki zyskała termin „genetyzacji medycyny”.

Prawdą jest, że zidentyfikowano dziedziczne choroby jednogenowe, że nagromadzona wiedza wskazuje na istnienie w wielu typach nowotworów (i innych chorób) ścisłego powiązania choroby z różnorodnymi uszkodzeniami (np. mutacje, amplifikacja) określonego genu. Obserwacje kliniczne dowodzą jednak, że nawet typowe choroby jednogenowe (np. fenyloketonuria) mają u różnych osób (a nawet u bliźniąt), taką samą mutację a zupełnie odmienny przebieg kliniczny, na przykład z różnym nasileniem objawów mózgowych. Nowotwory z nielicznymi wyjątkami należą do chorób wielogenowych i wieloczynnikowych. W związku z tym niezwykle trudno jest ocenić jaka jest pierwotna przyczyna i jaki jest istotny wkład w rozwój i przebieg choroby poszczególnych czynników rozpoznanych jako czynniki „przyczynowe”.

Manifestacja diagnostycznych lub prognostycznych „markerów nowotworowych”, kliniczny przebieg choroby nowotworowej, odpowiedź na zastosowane leczenie wykazują duży stopień zmienności charakterystyczny dla wszelkich zjawisk życiowych. Manifestacja cech zwykle uważanych za cechy autosomalne dominujące u heterozygot nie zachodzi w tym samym odsetku w całej populacji — u niektórych osób cechy te mogą się całkowicie nie ujawnić lub manifestują się tylko niektórzy z nich. Zjawisko to nazwano „penetracją genów”, co

jest terminologiczną zasłoną niewyjaśniającą istoty zjawiska. Wydaje się, że trafne jest stare powiedzenie lekarskie: „każdy choruje tak jak może (jak umie)”. Kliniczny przebieg choroby nie może być wyjaśniony i zredukowany jedynie do zdarzeń w genach. Zmienność jest wpisana w organizmy żywe w procesie ewolucji i nie do końca jest rozumiana. Zmienność, być może, jest w jakimś stopniu wynikiem wielkiego polimorfizmu w pojedynczych nukleotydach niekodujących regionów DNA (SNP, *single-polynucleotide polymorphism*). Nieznana jest jednak wzajemna relacja między zmiennością DNA a podstawowymi cechami ludzkiego fenotypu, takimi jak: cechy określonej rasy, wzrost, kolor oczu, wrażliwość na choroby. Wydaje się, że bardzo złożona i wydłużona droga między genomem (który sam jest niestabilny) a fenotypem przynajmniej częściowo tłumaczy dlaczego zidentyfikowanie mutacji w określonym genie jeszcze niczego nie dowodzi i nie pozwala na przewidzenie ostatecznego skutku.

W tym miejscu może warto wspomnieć, że komórka (organizm żywy) rozporządza wieloma mechanizmami, które pozwalają zachować homeostazę nawet w tak krytycznych sytuacjach jak, zdawałoby się, groźne mutacje określonego genu. Podczas ewolucji zostały wytworzone drogi oboczne w procesach metabolicznych, doszło do zwielokrotnienia szlaków różnorodnych funkcji (redundancji), eliminowania wadliwych cząsteczek białkowych, wymuszania prawidłowych funkcji w zmutowanych cząsteczkach białkowych lub też niedopuszczenia do syntezy takich cząsteczek, które są zagrożone ciężkim uszkodzeniem organicznym na poziomie informacyjnego RNA. Na istnienie zjawiska redundancji wskazują doświadczenia na zwierzętach pozbawionych określonego często „istotnego” genu (np. p53 lub mutanty *null*). Zwierzęta takie w wielu wypadkach potrafią eliminować fenotypowe skutki głębokich zmian genetycznych wynikających z usunięcia genu.

Jednym z mechanizmów zapobiegających pojawieniu się w „puli białkowej” białek głęboko uszkodzonych, „przyciętych” od końca karboksylowego jest proces destrukcji uszkodzonych (noszących określone mutacje) pierwotnych transkryptów zmutowanego genu. Proces ten poznano dokładniej dla mutacji nonsensownej, czyli pojawienia się kodonu „stop” w eksonie genu, a zatem i w jego transkrypcie. Mutacje takie, jeśli zostałyby zrealizowane w postaci białka, dałyby cząsteczkę białkową skróconą, a zatem zwykle niefunkcjonalną. Bardzo złożony mechanizm molekularny (NMD, *nonsense mediated decay*) działa w taki sposób w komórce, że niszczy (degraduje) kopie informacyjnego RNA (pierwotnego transkryptu) noszące kodon nonsensowny. Redundancja funkcji na różnych poziomach organizacji złożonych systemów komórki i pleiotropia (wielofunkcyjność) białek wyrównuje takie defekty funkcjonalne, które wynikają z degradacji wadliwego mRNA. Jest to jedno

z możliwych wyjaśnień sytuacji, w której występuje mutacja jednego genu związana przyczynowo z chorobą, ale brakuje defektu określonej funkcji i nie pojawia się oczekiwany fenotyp.

Skupienie uwagi na genach i ich uszkodzeniach jako podstawowych elementach determinujących chorobę zaowocowało rozwinieniem szerokich badań w zakresie molekularnych markerów diagnostycznych, prognostycznych i zrodziło nadzieje na „przyczynowe” leczenie chorób w postaci techniki zwanej „terapią genową”. Koncepcja genowej terapii substytutowej jest prosta i logiczna. W przypadku, gdy uszkodzony gen jest przyczyną choroby, należy go „wymienić” na gen prawidłowy.

Ten krótki artykuł nie pozwala na pełniejsze omówienie problemów terapii genowej. Pragnę zwrócić uwagę jedynie na kilka zagadnień. Nie jest możliwe „podstawienie” prawidłowego genu we wszystkich komórkach somatycznych wielokomórkowego organizmu. Praktycznie nie jest możliwe (u człowieka) precyzyjne wstawienie prawidłowego genu dokładnie w *locus*, gdzie znajduje się gen uszkodzony. Ekspresja genu „wstawionego” w przypadkowe miejsce w sekwencji DNA może być bardzo różna. Osobnym problemem jest wektor, czyli nośnik prawidłowego genu. Zaprzestano stosowania zmodyfikowanych adenowirusów jako wektorów po zakończonej tragicznie terapii (zgon) młodego pacjenta w Stanach Zjednoczonych. Przypuszczalnie wektory zmodyfikowanych wirusów typu RNA użyte w terapii genowej u 13 dzieci chorych na ciężki deficyt immunologiczny (SCID, *severe combined immunodeficiency*) wyindukowały u 3 dzieci białaczki lub nowotwory białaczkopodobne. Nawet w typowej chorobie jednogenu — mukowiscydozie — nie nastąpiło „wyleczenie” po terapii genowej.

Niesubstytutowe metody terapii genowej (np. wprowadzanie tzw. genów samobójczych do terapii genowej) natrafiają na podstawowe trudności: jak dotrzeć do komórek nowotworowych w guzach litych, jak „adresować” wektor, aby penetracja do komórek nowotworowych była swoista, aby objęła wszystkie komórki nowotworowe w guzie, itd. Terapię genową u myszy noszących „modelowe” choroby jednogenu czasami przynosi zachęcające wyniki.

Genocentryczne, uproszczone rozumienie biologii człowieka rodzi również pokusę „ulepszania” gatunku ludzkiego. Środki tak zwanego masowego przekazu, a co gorsze, niektóre grupy pracowników naukowych, rozciągają wizję łatwego modelowania rozwoju człowieka, doskonalenia potomstwa, ingerowania w proces ewolucji człowieka i stworzenia w przyszłości nowego gatunku „transludzi”. Infantylny zachwyt (nawet ludzi „wykształconych”) nad takimi pomysłami wzbudza jedynie zadumę i skłania do refleksji dokąd zaprowadzi nas pycha i arogancja. Na przykład, czytałam, że kobieta zamierzająca mieć potomka, będzie mogła w przyszłości wybrać z katalogu zespół cech (czytaj „genów DNA”), które po odpowiedniej procedurze (to teraz

modne słowo w medycynie) inżynierskiej wprowadzi do swojego zarodka. Taka kobieta będzie miała takie samo prawo korzystać z „katalogu cech” (łącznie z wyborem płci) dla swojego przyszłego dziecka jak przyszła matka poszukująca odpowiedniego partnera do prokreacji w naturalnych warunkach — dowodzą zwolennicy „ulepszania dzieci” (*children enhancement*). Tak więc będzie można tą drogą (sądzą „poprawiacze” natury) uzyskać potomka o doskonałych cechach fizycznych, wysokim IQ, o zgrabnej sylwetce, wysokim IQ, o niepowszednim intelekcie, wyposażonego w określone talenty i uzdolnienia, wolnego od zagrożeń chorobami, itd. Na szczęście nie odkryto jeszcze ani genu odpowiedzialnego za sylwetkę fizyczną, ani genu talentu muzycznego, ani genu kodującego wyższe czynności intelektualne. Nie odkryto, bo po prostu te złożone cechy nie są prostym produktem określonego genu i takich genów nie ma.

Testy genetyczne mające określić ryzyko wystąpienia choroby są również przedmiotem nieprawidłowego postępowania. Dopuszczenie do obrotu handlowego testów genetycznych może wprowadzić więcej zamieszania niż pożytku. Testy funkcjonujące poza obszarem kompetentnej i dobrze zorganizowanej służby medycznej są z jednej strony nieprawidłowo interpretowane (w sensie oceny medycznej) przez osobę zainteresowaną, a z drugiej stosowane bez lekarskiego rozeznania zagrożenia w rodzinie i bez ujęcia domniemanego pacjenta systemem odpowiedniej kontroli — są bezużyteczne. Odpowiednia edukacja społeczeństwa jest w tym obszarze niezbędna. „Paszporty genetyczne” dla ludzi są także, moim zdaniem, wymysłem mogącym przynieść szkodliwe efekty moralne, socjologiczne, społeczne, zaburzyć normalne stosunki międzyludzkie, zniekształcić politykę ubezpieczeniową i zaburzyć politykę pracy.

Urynkowanie testów genetycznych i pomysł „paszportów genetycznych” są jednym z przejawów penetracji w medycynę takich merkantylnych świadczeń, które nieuchronnie zwiększają koszty opieki medycznej. Ta sama uwaga odnosi się zresztą do przemysłu farmaceutycznego i aparatury diagnostyczno-terapeutycznej oraz badawczej. Żaden system nie wytrzyma takich kosztów. Trudno przewidzieć, jak zakończy się ten powszechny proces w sytuacji, gdy w skali globalnej obszar biedy stale jest jeszcze ogromny.

## Mieczysław Choraży

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Mieczysław Choraży  
Zakład Biologii Nowotworów,  
Centrum Onkologii — Instytut  
ul. Wybrzeże Armii Krajowej 15, 44–101 Gliwice  
tel.: (032) 278 98 42, faks: (032) 231 35 12  
e-mail: chorazy@io.gliwice.pl